

Некоторые нейроиммуноэндокринные корреляты спонтанной агрессивности у крыс

ГЕЙКО В.В.

к.б.н., в.н.с., лаборатория нейрофизиологии и иммунологии,

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков, Украина

АБАШЕВА С.Н.

н.с., Центр «Здоровье женщины», Харьков, Украина

Исследование включает изучение нейроиммуноэндокринных особенностей агрессивного поведения. У крыс случайной популяции выявлена различная готовность к манифестации агрессивных действий: 25% — спонтанная агрессивность, 21% — субмиссивное поведение. Спонтанная агрессивность коррелирует с повышенной концентрацией тестостерона и снижением прогестерона в сыворотке крови. Особенности иммунного статуса у агрессивных и субмиссивных животных свидетельствуют о модулирующем характере участия иммунной системы в обеспечении агрессивного поведения. Результаты обсуждаются в аспектах физиологических защитных реакций и неспецифической резистентности, а также механизмов патологических стресс-реакций и агрессивного поведения при аддиктивных состояниях и заболеваниях.

Введение

Существует достаточно литературных сведений о значительной роли иммунной системы в развитии психических нарушений, в том числе изменений аффективной сферы, в частности, при наркологических заболеваниях. Более того, редукция психопатологических расстройств под влиянием традиционной психофармакологической коррекции сопровождается сдвигами иммунного статуса, которые свидетельствуют о значительном вкладе иммунологических механизмов в патогенез эндогенных психических заболеваний [9]. При этом практически отсутствуют работы о состоянии иммунологической реактивности при непсихотических психических расстройствах различного генеза, когда иммунологические механизмы могут иметь существенное значение в формировании патопсихологической основы для развития агрессивного поведения. Учитывая большой интерес современных исследователей к регуляторным соединениям различной природы в поддержании нормальных физиологических процессов [3], а также тесную взаимосвязь иммунной, эндокринной и нервной систем [1, 2], представляется весьма перспективным изучение интимных механизмов их взаимодействия путем выяснения их роли в развитии таких феноменов в интегративной деятельности здорового организма, как агрессивное поведение.

Определены различные типы межвидовой и внутривидовой агрессии, среди которых выделяются хищническая, родительская, половая, вызванная страхом, территориальная, а также агрессия, связанная с раздражением, инструментальная и пр. Очевидно, что стимул-зависимость является важнейшим атрибутом манифестации агрессивных действий, в связи с чем особый интерес заслуживает моделирование спонтанной (исключающей импульсивную и реактивную) агрессивности, являющейся одной из важнейших составляющих индивидуально-приспособительной деятельности у животных и, в определенной мере, у человека. С учетом этого, этологические наблюдения у случайных пар предварительно (в течение 5 сут.) изолированных животных осуществляли в камере с двумя отсеками и съемной прозрачной перегородкой [6] в течение 10 мин до и 10 мин после снятия препятствия при минимизации дополнительных раздражителей, что обеспечивалось проведением экспериментов в помещении постоянного обитания в период умеренной эмоциональной активности (с 13 до 15 ч), на свежей подстилке, в условиях обычных звуковых и зрительных стимулов умеренной интенсивности.

Цель данного исследования — изучение иммунологических и эндокринных коррелятов спонтанной агрессивности у крыс.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 39 беспородных крысах-самцах половозрелого возраста массой от 250 до 400 г. Из опытных животных были сформированы 3 группы, условно обозначаемые как: «дружелюбные» — 1-я группа (n=21); субмиссивные («подчиненные») — 2-я группа (n=8); агрессивные — 3-я группа (n=10).

В стабилизированной гепарином крови, полученной путем декапитации крыс, определяли общее содержание лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, абсолютное и относительное содержание лимфоцитов и эозинофилов, а также метаболическую активность нейтрофильных гранулоцитов в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте [7] с вычислением его индекса прироста:

$$\frac{St - Sp}{Sp} \cdot 100\%$$

где St — стимулированный; Sp — спонтанный НСТ-тест.

Определяли абсолютные и относительные массы лимфоидных органов, а также осуществляли подсчет числа клеток на весь орган [4]. В сыворотке крови методом селективной преципитации с использованием растворов ПЭГ-6000 разной концентрации (2,5-, 4-, 9%-ный) в боратном буфере определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) разных размеров (крупных, средних, мелких) на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 450 нм [5]. В сыворотке крови на иммуноферментном анализаторе фирмы «RAYTO» (Корея) с использованием наборов реагентов фирм «ХЕМА-МЕДИКА» (Москва, Россия), «АЛКОР-БИО» (Санкт-Петербург, Россия), ООО НПЛ «ГРАНУМ» (Харьков, Украина) определяли половые гормоны — тестостерон (ТС) и прогестерон (ПГС); фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ) и лютеотропный (пролактин) гормоны гипофиза.

Результаты и их обсуждение

В поведении «дружелюбных» крыс (54%) превалировало стремление к общению: животные после адекватной ориентировочно-исследовательской деятельности в течение 10 мин в своем отсеке при удалении преграды сразу же проявляли взаимный интерес в естественном наборе поведенческих актов — обнюхивание, лизание, фрагмен-

ты игрового поведения с преследованием. К окончанию времени наблюдения крысы успокаивались, прикрывали глаза, ложились, нередко соприкасаясь телами. Все это свидетельствовало об affiliативном поведении, суть которого — «установление и поддержание контактов с привлекательными партнерами» [10], что присуще большинству лабораторных нелинейных белых крыс как стадных животных.

Умеренно выраженная ориентировочная деятельность животных 2-й группы (21%) эпизодически включала кратковременную поисковую активность и положительный, амбивалентный груминг. При этом отмечались напряженность, скованность; приближение другой особи часто провоцировало реакции страха и антагонистические стойки, сопровождающиеся вокализациями, пароксизмальным дыханием, оральными автоматизмами, пульсирующим экзофталмом. В некоторых случаях (25%) крысы произвольно принимали подчиненные позы, нередко на спине или подползали под тело конкурента.

Животные 3-й группы (25%) в условиях этологического эксперимента в камере с прозрачной перегородкой резко отличались от вышеописанных групп как общей поведенческой активностью, так и реакцией на конкурента. В их поведении отмечалась выраженная ориентировочно-исследовательская деятельность, однако поисковая активность при этом имела редуцированный характер с включением разнообразных проявлений агрессии [8]: усиление хаотических двигательных актов в виде топтания, бокового передвижения на приподнятых задних лапах, отбрасывания и рытья опилок, попыток преодолеть перегородку, нередко завершающихся стремительным падением и схваткой при снятии препятствия. Такая мощная эскалация агрессии имела место у 56 % из числа крыс III группы. У остальных животных регистрировались различные по частоте и длительности атаки, драки в клинче и другие фрагменты агрессивного поведения (вибрация хвоста, импульсивные перебежки, угрожающие позы, аллогруминг). Следует отметить, что индивидуальные различия визуальных поведенческих актов агрессии не модулировали ее гормональных составляющих (рис. 1).

В сыворотке периферической крови агрессивных крыс выявлены достоверные отличия тонической секреции по-

ловых гормонов: повышенный в 2 раза уровень тестостерона вместе со сниженным соответственно в 2,6 и 2 раза (в сравнении с 1-й и 2-й группами) содержанием прогестерона.

Гормональный статус субмиссивных крыс характеризовался наиболее высокой концентрацией прогестерона вместе с существенно пониженным (более чем в 4,5 раза) содержанием пролактина, в то время как «дружелюбные» и агрессивные группы не имели достоверных различий его концентрации. При этом фоновая секреция гонадотропинов не влияла на уровень агрессивности самцов.

Известно, что циркулирующие в крови гормоны играют значительную роль в обеспечении стабильности, временной ритмичности и готовности к выполнению разнообразных программ агонистического поведения по механизмам обратных связей. Учитывая, что тестирование экспериментальных животных осуществлялось в стохастическом режиме при отсутствии определенных аверсивных стимулов, полученные результаты, очевидно, отражают гормональные корреляты именно спонтанной (базисной) агрессивности, другими словами, готовности либо предрасположенности к агрессивному поведению, что способствует расширению представлений о его нейробиологических механизмах.

Принимая во внимание, что стресс-реакции могут быть вызваны не только воздействием интенсивных раздражителей, но и, вследствие длительного повторного влияния, слабых раздражителей, в том числе в результате эмоционального стресса, предварительное изолированное содержание животных может способствовать манифестации агрессивности в ситуации агонистического взаимодействия. Известно также, что система крови отличается высокой реактивностью, играет важную роль в адапционных перестройках функционального состояния организма в норме и при патологии, что объясняет ее практически немедленное вовлечение в неспецифические и специфические реакции защиты организма и влияние на его резистентность и реактивность, о чем можно судить по иммунному статусу.

Анализ иммунологических показателей у крыс с различной зоосоциальной ориентацией проводили в сравнении с группой «дружелюбных», нейтральных относительно агрессивных тенденций, животных (рис. 2).

Состояние лимфоидных органов у спонтанно агрессивных крыс характеризовалось выраженным снижением

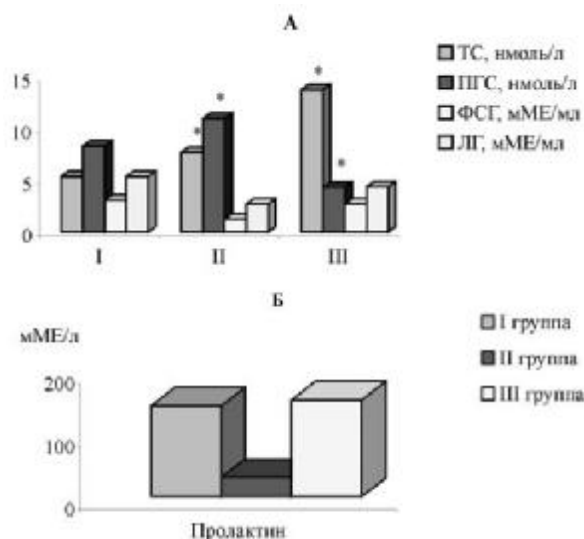


Рис. 1. Содержание половых гормонов (А) и гонадотропинов гипофиза (Б) в сыворотке крови крыс:

* — $p < 0,05$ в сравнении с I группой

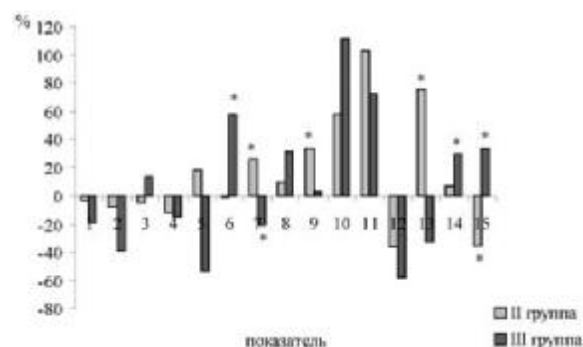


Рис. 2. Иммунологические показатели субмиссивных и агрессивных крыс (в % относительно «дружелюбных» животных):

* — $p < 0,05$ в сравнении с I группой; 1 — масса тимуса, мг; 2 — масса тимуса, мг/г; 3 — масса селезенки, мг; 4 — масса селезенки, мг/г; 5 — число клеток тимуса, $10^6/л$; 6 — число клеток селезенки, $10^6/л$; 7 — лейкоциты, $10^9/л$; 8 — лимфоциты, %; 9 — лимфоциты, $10^9/л$; 10 — эозинофилы, %; 11 — эозинофилы, $10^9/л$; 12 — ЦИК (мелкие), ус. ед.; 13 — ЦИК (средние), ус. ед.; 14 — ЦИК (крупные), ус. ед.; 15 — индекс прироста НСТ-теста, %.

абсолютной и относительной масс тимуса, абсолютной массы селезенки вместе со значительным (на 58 %) возрастанием числа клеток в ней. По-видимому, такие разнонаправленные изменения в периферическом лимфоидном органе могут быть совокупным результатом реагирования системы крови в условиях хронического стресса. Обращает на себя внимание повышение абсолютного и относительного содержания лимфоцитов на фоне лейкоцитоза в группе субмиссивных крыс, в то время как у агрессивных животных отмечалось снижение суммарных лейкоцитов при истинном (относительное содержание) возрастании количества основных иммунокомпетентных клеток. Такая же динамика, но более выраженная в процентном отношении к 1-й группе («дружелюбных») животных наблюдалась и при подсчете эозинофилов.

При анализе сывороточного содержания ЦИК разных размеров показано, что у животных 3-й группы преобладали агрегаты крупных размеров, у субмиссивных крыс 2-й группы — средних, что указывало на активацию элиминации конечных продуктов антигенной стимуляции в сравнении с контролем, где определялся фоновый уровень ЦИК с преобладанием мелкодисперсных растворимых комплексов антиген—антитело.

Метаболическая способность нейтрофильных гранулоцитов выражалась более высокими показателями спонтанного и стимулированного НСТ-теста, индекс прироста которого у агрессивных крыс свидетельствовал об оптимизации механизмов готовности к завершению фагоцитозу и напряженном функционировании микрофагальной системы естественной неспецифической резистентности.

При оценке отличий исследованных параметров иммунного статуса в отдельных случаях обращает внимание отсутствие их статистической значимости вследствие значительного разброса индивидуальных показателей, что не исключает тенденций, прослеживающихся в группах животных с различной готовностью к агрессивным действиям. Однако в целом сдвиги в изученном комплексе показателей иммунной системы отражают влияние определенного базисного «психоэмоционального» фона, присущего крысам с различной готовностью к агрессивному поведению.

Таким образом, полученные данные гормонального и иммунного статуса даже в использованном диапазоне методик дают представление о перспективности изучения нейроиммуноэндокринных составляющих в исследовании физиологических основ спонтанной агрессивности и для понимания патогенетических механизмов агрессии, в том числе и аффективных нарушений при наркозависимости.

Выводы

1. У крыс случайной популяции выявлена различная готовность к проявлению агрессивных действий. В условиях отсутствия агрессивных стимулов, при тестировании

в камере с прозрачной перегородкой спонтанная агрессивность выявлена у 25%, подчиненное поведение — у 21% крыс; 54% животных характеризовались альтруистическим поведением.

2. Спонтанная агрессивность коррелирует с повышенной концентрацией тестостерона вместе со снижением прогестерона в сыворотке периферической крови (в сравнении с показателями субмиссивных и контрольных животных). При этом тоническая секреция гонадотропинов гипофиза не влияет на уровень агрессивности самцов. Наименьшая концентрация пролактина у субмиссивных крыс в сочетании с лейкоцитозом подчеркивают снижение их стрессоустойчивости.

3. Выявленные сдвиги иммунного статуса у агрессивных и субмиссивных крыс, отражающие определенную напряженность функционирования иммунной системы, свидетельствуют о модулирующем характере ее участия в обеспечении различной готовности к манифестации агрессивных действий.

Список литературы

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития // Успехи физиологических наук. — 2003. — Т.34, № 4. — С.4–15.
2. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы // Успехи физиологических наук. — 2004. — Т.35, № 4. — С.49–64.
3. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. Новые роли высокостабильных олигопептидов, нейротрофинов и иммуномодуляторов в регуляторном континууме // Успехи физиологических наук. — 2003. — Т.34, № 1. — С.14–19.
4. Белоусова О.И., Федотова М.И. Сравнительные данные об изменении количества лимфоцитов селезенки, зубной железы и костного мозга в ранние сроки после облучения в широком диапазоне доз // Радиобиология-радиотерапия. — 1968. — Т.9, № 3. — С.309–313.
5. Константинова Н.А., Лаврентьев В.В. Побединская Л.К. Определение концентрации молекулярной массы циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. — 1986. — № 8. — С.487–490.
6. Кудрявцева Н.Н. Применение теста «перегородка» в поведенческих и фармакологических экспериментах // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2002. — Т.88, № 1. — С.90–105.
7. Покровский В.И., Нагоев Б.С. НСТ-тест нейтрофильных лейкоцитов и его клиническое значение: Методические указания. — Нальчик, 1983. — 54 с.
8. Пошивалов В.П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения. — Л.: Наука, 1986. — 175 с.
9. Рачкаускас Г.С. Параноїдна шизофренія: клініко-патогенетична характеристика та лікування на сучасному етапі. — Харків-Луганськ: ЕЛТОН-2, 2004. — 432 с.
10. Хекхаузен Х. Мотивация и деятельность (2-е издание). — М.: Смысл, 2003. — 860 с.

SPONTANEOUS AGGRESSIVE BEHAVIOR NEUROIMMUNOENDOCRINE CORRELATES IN RATS

GEYKO V. V.

cand. biol. sci., leading research worker, Institute of neurology, psychiatry and narcology of AMS of Ukraine, Kharkov, Ukraine

ABASHEVA S. N.

research worker, Center «Women's Health», Kharkov, Ukraine

The research included studying the aggressive behavior neuroimmunoendocrine particularities. Different stages readiness to aggressive actions manifestation in random population rats has been revealed. There are 25 % of spontaneous aggression, 21 % of submissive behavior. There is a correlation between an spontaneous aggression and testosterone's increased concentration and progesterone's decreased serum concentration. The immune status particularities of aggressive and submissive animals are evidences of modulative or consummate character of immune system which takes place in aggressive behavior in order to supply.